

COMPOSITION PHARMACEUTIQUE A RETENTION GASTRIQUE

Publication number: FR2762213

Publication date: 1998-10-23

Inventor: BESSE JEROME

Applicant: SYNTHELABO (FR)

Classification:


- international: A61P25/04; A61K9/00; A61K9/22; A61K9/46;
A61K31/166; A61K31/40; A61K31/4025; A61K31/445;
A61K47/02; A61P21/00; A61P25/06; A61P25/14;
A61P25/18; A61P25/20; A61P25/32; C07D207/09;
A61K9/00; A61K9/22; A61K9/46; A61K31/166;
A61K31/40; A61K31/4025; A61K31/445; A61K47/02;
A61P21/00; A61P25/00; C07D207/00; (IPC1-7):
A61K31/41; A61K9/22; A61K31/255; A61K31/255;
A61K47/02; A61K47/12; A61K47/38; A61K31/41;
A61K47/02; A61K47/12; A61K47/38

- european: A61K9/00M18F; A61K9/00L6; A61K31/166; A61K31/40

Application number: FR19970004803 19970418

Priority number(s): FR19970004803 19970418

Also published as:

 WO9847506 (A1)
EP0983065 (A1)
EP0983065 (A0)
CA2286081 (A1)
AU737634 (B2)

Report a data error here

Abstract of FR2762213

The invention concerns a gastric-retained pharmaceutical composition, characterised in that it comprises: (a) an active principle consisting in a benzamide or a benzamide salt; (b) a system for generating carbon dioxide; and (c) means for partially retaining the carbon dioxide generated by the carbon dioxide generating means.

.....
Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 18.04.97.

③③ Priorité :

⑦① Demandeur(s) : SYNTHELABO SOCIETE ANONYME
— FR.

⑦② Inventeur(s) : BESSE JEROME.

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 23.10.98 Bulletin 98/43.

⑤⑤ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) :

⑤④ COMPOSITION PHARMACEUTIQUE A RETENTION GASTRIQUE.

⑤⑦ Composition pharmaceutique à résidence gastrique,
caractérisée en ce qu'elle comprend:

- * un principe actif consistant en un benzamide,
- * un système générateur de dioxyde de carbone, et
- * au moins un polymère hydrophile susceptible de former un gel hydrocolloïdal.



La présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques à rétention gastrique comprenant un principe actif de la famille des benzamides.

5 Certains benzamides sont des composés utiles comme principe actif de médicaments destinés au traitement, notamment, des troubles du système nerveux central.
De tels benzamides peuvent consister en l'amisulpride, le tiapride, le sulpiride, leurs sels et leurs énantiomères.

10

Ces benzamides peuvent être administrés par voie orale. Toutefois la demanderesse a pu constater que l'administration par voie orale de ces benzamides pouvait conduire à une biodisponibilité faible et/ou irrégulière. On entend ici par
15 le terme "biodisponibilité", la fraction du principe actif qui est absorbé depuis sa forme pharmaceutique et qui parvient dans le plasma.

Une biodisponibilité faible ou irrégulière peut être le
20 résultat de plusieurs facteurs parmi lesquels on peut citer : faible solubilité ou dissolution très lente du principe actif ou de la forme galénique qui le contient; instabilité du principe actif, soit sur toute la longueur du tractus gastro-intestinal, soit dans une de ses parties seulement;
25 dégradation enzymatique dans la muqueuse ou au niveau hépatique; absorption lente ou incomplète en raison d'une diffusion passive lente à travers l'intestin ou, dans le cas d'un mécanisme actif, d'une saturation du système de transport.

30

Il est connu que la biodisponibilité de certains principes actifs peut être modifiée au moyen d'une formulation à libération prolongée qui libère le principe actif sur toute la longueur du tractus gastro-intestinal.

35

La demanderesse a toutefois pu établir qu'une telle formulation ne convenait pas aux composés de la famille des benzamides. En effet, la demanderesse a pu déterminer que les benzamides, sont généralement mal absorbés au niveau

colonique chez l'homme, mais, qu'en revanche, ils sont bien absorbés dans l'intestin grêle. Pour certains de ces benzamides, l'absorption se fait quasi-exclusivement dans les parties hautes de l'intestin grêle, à savoir le jéjunum, le duodénum ou l'ileum proximal.

Poursuivant ses recherches, la demanderesse a alors envisagé d'améliorer la biodisponibilité des benzamides en les formulant sous la forme d'une composition pharmaceutique à résidence gastrique favorisant une absorption au niveau de l'intestin grêle, voire, plus spécifiquement, les parties hautes de l'intestin grêle. Une telle composition pharmaceutique constitue l'objet de la présente invention.

L'invention consiste ainsi en une composition pharmaceutique à résidence gastrique, caractérisée en ce qu'elle comprend :

- * un principe actif consistant en un benzamide, un sel de benzamide ou l'un de leurs énantiomères,
- * un système générateur de dioxyde de carbone, et
- * au moins un polymère hydrophile susceptible de former un gel hydrocolloïdal.

Une composition pharmaceutique à résidence gastrique est destinée à résider plusieurs heures dans l'estomac en vue d'une libération prolongée et/ou contrôlée du principe actif.

Une composition pharmaceutique à résidence gastrique selon l'invention a pour avantage de pouvoir flotter à la surface des liquides contenus dans l'estomac, et ce, très rapidement après avoir été absorbée. Il a ainsi pu être constaté qu'une composition selon l'invention pouvait flotter moins de deux minutes après avoir été absorbée.

Or, il est très important que la flottaison intervienne le plus rapidement possible après absorption afin d'éviter à la composition pharmaceutique d'être chassée de l'estomac. En effet, on considère généralement que si la composition pharmaceutique à résidence gastrique ne flotte pas dans les

trois minutes suivant l'absorption chez un sujet à jeun, la probabilité qu'elle soit évacuée hors de l'estomac devient inacceptable.

- 5 L'invention convient tout particulièrement aux principes actifs consistant en le sulpiride, le tiapride et, plus particulièrement encore, l'amisulpride, ainsi que les sels de ses composés et leurs énantiomères.
- 10 Le sulpiride ou 5-(aminosulfonyl)-N-[(1-éthyl-2-pyrrolidinyl)méthyl]-2-méthoxybenzamide et son procédé de préparation, sont décrits dans le brevet US 3.342.826. Le sulpiride est un neuroleptique utiles dans le traitement des psychoses aiguës et chroniques (i) à posologie
15 déshinibitrice, soit des psychoses où prédominent états de repli, apragmatisme et aboulie ou (ii) à posologie antiproductive, soit des psychoses délirantes ou confusionnelles, schizophrénie.
- 20 Le tiapride ou N-[2-(diéthylamino)éthyl]-2-méthoxy-5-(méthylsulfonyl)benzamide, ses sels, son oxyde et leurs procédés de préparation, sont décrits dans le brevet français N° 75 09808. Le tiapride, en particulier son chlorhydrate, est un neuroleptique utile dans le traitement des troubles du
25 comportement lorsqu'ils se manifestent par des phénomènes d'hyperactivité, d'agressivité, d'irritabilité notamment chez l'éthylique et le vieillard, des troubles du comportement moteur tels que par exemple les tremblements, les dyskinésies neuromusculaires spontanées ou iatrogènes, les mouvements
30 anormaux tels que la chorée, les tics, l'hémiballisme, les troubles du comportement sensitif tels que par exemple les céphalées, les migraines, les algies diverses, notamment les algies intenses et rebelles.
- 35 L'amisulpride ou 4-amino-N[(1-éthyl-2-pyrrolidinyl)méthyl]-5-(éthylsulfonyl)-2-méthoxybenzamide, ses isomères et certains de ses dérivés sont décrits dans le brevet français N° 78 01632, dont l'enseignement est intégralement incorporé dans la présente description. L'invention convient plus

particulièrement encore pour l'amisulpride, ainsi que pour ses isomères levogyre ((S)-(-)- amisulpride) et dextrogyre ((R)-(+)- amisulpride) et les isomères levogyre et dextrogyre du tartrate du 4-amino-N[(1-éthyl-2-pyrrolidinyl)méthyl]-5-
 5 (éthylsulfonyl)-2-méthoxybenzamide et les mélanges de ces isomères.

L'amisulpride est un neuroleptique utilisé dans le traitement des psychoses, plus particulièrement dans le traitement des schizophrénies paranoïdes et productives, des psychoses
 10 délirantes aiguës, ainsi que dans le traitement des états déficitaires des schizophrénies, des évolutions psychotiques résiduelles et des états d'inhibition avec ralentissement. L'amisulpride est également utile dans le traitement de la dysthymie.

15 Outre les benzamides cités ci-dessus, d'autres benzamides peuvent être mis en oeuvre dans le cadre de la présente invention tels que le métoclopramide, le véralipride, l'alizapride ou le clébopride.

20 Les polymères hydrophiles convenant pour une composition pharmaceutique selon l'invention sont ceux pouvant former un gel hydrocolloïdal au contact d'un liquide aqueux, en particulier les liquides aqueux contenus dans l'estomac.

25 A titre de tels polymères hydrophiles on peut citer (i) les polysaccharides naturels comme les alginates, la gomme xanthane, la gomme guar ou la gomme de caroube, (ii) les polysaccharides hémisynthétiques, en particulier les dérivés de la cellulose comme la méthylcellulose, l'éthylcellulose, 30 la méthylhydroxyéthylcellulose, la carboxyméthylcellulose et ses sels tels la carboxyméthylcellulose sodique ou la carboxyméthylcellulose calcique, et, préférentiellement, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose et les mélanges d'hydroxypropylcellulose et

35 d'hydroxypropylméthylcellulose ou (iii) les polymères hydrophiles synthétiques comme les polymères dérivés des acides acrylique et méthacrylique et leurs sels, tels les polyacrylates, notamment ceux commercialisés sous la marque Carbol®.

Le système générateur de dioxyde de carbone a pour principale fonction de former du dioxyde de carbone sous forme de bulles. Ces bulles contribuent à amener rapidement, puis à maintenir la composition pharmaceutique de l'invention à la surface des liquides contenus dans l'estomac.

Un système générateur de dioxyde de carbone convenant dans une composition pharmaceutique selon l'invention, comprend généralement au moins un agent générateur de dioxyde de carbone. L'agent générateur de dioxyde de carbone est habituellement un carbonate d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, tel le carbonate de calcium, ou un bicarbonate d'un métal alcalin, de préférence le bicarbonate de sodium.

Un tel système générateur de dioxyde de carbone, constitué seulement d'un agent générateur de dioxyde de carbone, ne commence à former des bulles de dioxyde de carbone qu'après avoir été mis en contact avec un milieu à pH acide, généralement celui de l'estomac.

Afin d'accélérer la formation des bulles de dioxyde de carbone, et donc améliorer la flottaison de la composition pharmaceutique à résidence gastrique de l'invention, on préfère mettre en oeuvre un système générateur de dioxyde de carbone indépendant du pH. Un tel système peut comprendre un agent générateur de dioxyde de carbone tel que ceux mentionnés plus haut, ainsi qu'au moins un composé acide choisi dans le groupe constitué par les acides monocarboxyliques comme l'acide lactique, les acides polycarboxyliques et les sels partiels d'acide polycarboxyliques. A titre de composés acides on peut plus particulièrement citer les acides tartrique, maléique, fumarique, succinique, adipique, citrique et leurs sels partiels, tels le citrate monosodique.

Dans un tel système générateur de dioxyde de carbone, la teneur en l'agent générateur de dioxyde de carbone et le composé acide est généralement choisie de sorte que le rapport entre le nombre de moles de groupes CO_2 et le nombre

de moles de groupe COOH est compris entre 0,7 et 1,4.

Habituellement, le rapport pondéral entre l'agent générateur de dioxyde de carbone et le composé acide est compris entre
 5 0,3 et 2, de préférence entre 0,7 et 1,3.

Les teneurs en les différents composés constitutifs d'une composition pharmaceutique selon l'invention sont généralement choisies de sorte que la densité spécifique dans
 10 l'estomac de cette composition soit inférieure à 1,00.

Habituellement, une composition pharmaceutique selon l'invention comprend de 5 à 70 %, de préférence de 20 à 70 % en poids de principe actif, de 25 à 75 % en poids en au moins
 15 un polymère hydrophile susceptible de former un gel hydrocolloïdal et de 20 à 50 % en poids d'agent générateur de dioxyde de carbone, les "%" étant exprimés par rapport au poids total de ladite composition.

20 Une composition pharmaceutique à résidence gastrique selon l'invention peut être préparée par simple mélange de ses composants.

Le mélange ainsi obtenu peut être comprimé selon des méthodes
 25 classiques pour l'homme du métier. La composition selon l'invention se présente alors sous forme d'un comprimé flottant, c'est à dire un comprimé pouvant flotter sur les liquides de l'estomac. Le mélange destiné à être comprimé peut en outre comprendre des agents lubrifiants comme les
 30 polyéthylène glycols de poids moléculaire compris entre 1.500 et 10.000, le stéarate de magnésium ou le stéaryl fumarate de sodium. Un comprimé flottant selon l'invention peut encore comprendre des excipients classiques tels des agents d'écoulement ou des agents de compression.

35

Alternativement, ledit mélange peut être introduit dans une gélule. La composition selon l'invention se présente alors sous forme d'une gélule flottante.

Ledit mélange peut encore se présenter sous forme de granulés.

Une composition pharmaceutique selon l'invention, comprenant
 5 un benzamide donné, peut être utilisée pour le traitement de
 maladies déjà traitées par le même benzamide sous sa forme
 classique. Ainsi, si le benzamide consiste en l'amisulpride,
 le tiapride ou le sulpiride, un de leurs sels ou l'un de
 leurs énantiomères, la composition pharmaceutique selon
 10 l'invention peut être utilisée dans le traitement de l'une
 des pathologies mentionnées plus haut, respectivement, pour
 chacun de ces benzamides.

Les exemples qui suivent ont pour objet d'illustrer la
 15 présente invention.

Exemple 1 : comprimés flottants à libération prolongée
 contenant du tiapride

20 Dans un mélangeur lemniscate (Turbula®) on a mélangé les
 composés suivants (% en poids) :

	tiapride	37,0%
	hydroxypropylméthylcellulose ¹	30,0%
25	polyéthylène glycol 6000	3,0%
	citrate monosodique anhydre	16,8%
	bicarbonate de sodium	13,2%

¹ hydroxypropylméthylcellulose 90 SH4000SR commercialisé par la société
 30 Shin-Etsu

Le mélange homogène ainsi formé a été comprimé sur une
 machine à comprimer alternative, pour obtenir des comprimés
 ronds, plats, de diamètre de 15 mm et contenant 300 mg de
 35 tiapride.

La dissolution des comprimés a été testée selon la méthode
 suivante, en utilisant l'appareil de dissolution décrit dans
 la Pharmacopée européenne :

les comprimés ont été disposés dans des paniers tournants à 75 rpm, submergés dans 1000 ml d'acide chlorhydrique 0,01 M à une température de $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Un échantillon du milieu, d'un volume de 3 ml, a été prélevé toutes les heures jusqu'à quatre heures, puis toutes les deux heures jusqu'à 12 heures. Le dosage en tiapride a été déterminé pour chaque échantillon par spectrophotométrie U.V., en comparaison de l'absorbance d'une solution étalon contenant 300 $\mu\text{g/ml}$ de tiapride, dans l'acide chlorhydrique 0,01M.

10

Le profil de dissolution ci-dessous a ainsi pu être déterminé:

	heure	1	2	3	4	6	8	10	12
15	%dissous	12	18	19	27	35	42	44	51

Exemple 2 : comprimés flottants à libération contrôlée contenant de l'amisulpride

20 On a préparé des comprimés flottants d'amisulpride selon le procédé décrits dans l'exemple 1.
Les comprimés obtenus comprenaient (% en poids) :

	amisulpride	41,9%
25	hydroxypropylméthylcellulose ¹	20,0%
	stéaryl fumarate de sodium	2,0%
	stéarate de magnésium	1,0%
	citrate monosodique anhydre	20,0%
	bicarbonate de sodium	15,0%
30	silice Aerosil 200 ²	0,1%

¹ hydroxypropylméthylcellulose 90 SH4000SR commercialisé par la société Shin-Etsu

² commercialisée par la société Degussa

35

On a utilisé la méthode de dissolution de l'exemple 1, en modifiant les temps de prélèvement des échantillons, pour déterminer le profil de dissolution des comprimés ainsi préparés. On a obtenu les résultats suivants :

heure	0,5	1	1,5	2	2,5	3	4
% dissous	40	35	63	70	78	88	100

Revendications

1. Composition pharmaceutique à résidence gastrique, caractérisée en ce qu'elle comprend :
- 5 * un principe actif consistant en un benzamide, un sel de benzamide ou l'un de leurs énantiomères,
* un système générateur de dioxyde de carbone, et
* au moins un polymère hydrophile susceptible de former un gel hydrocolloidal.
- 10 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le benzamide est le tiapride, l'un de ses sels et leurs énantiomères.
- 15 3. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le benzamide est l'amisulpride, l'un de ses sels et leurs énantiomères.
- 20 4. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le benzamide est le sulpiride, l'un de ses sels et leurs énantiomères.
- 25 5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le système générateur de dioxyde de carbone comprend au moins un agent générateur de dioxyde de carbone et au moins un composé acide choisi dans le groupe constitué par les acides monocarboxyliques, les acides polycarboxyliques et les sels partiels d'acide polycarboxyliques.
- 30 6. Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce que l'agent générateur de dioxyde de carbone est un carbonate d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, tel le carbonate de calcium, ou un bicarbonate d'un métal alcalin, tel le
- 35 bicarbonate de sodium.
7. Composition selon l'une des revendications 5 et 6, caractérisée en ce que le composé acide est l'acide tartrique, l'acide citrique ou l'un de leurs sels partiels

tels le citrate monosodique.

8. Composition selon l'une des revendications 1 à 7,
caractérisée en ce que ledit polymère hydrophile est un
5 dérivé cellulosique, en particulier l'hydroxypropylcellulose,
l'hydroxypropylméthylcellulose et leurs mélanges.

9. Composition selon l'une des revendications 1 à 8,
caractérisée en ce que la teneur en benzamide est de 20 à 70
10 % en poids par rapport au poids total de ladite composition.

10. Composition selon l'une des revendications 1 à 9,
caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'un
comprimé flottant.

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheN° d'enregistrement
nationalFA 541546
FR 9704803

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	DATABASE WPI Week 8737 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 87-259763 [37] XP002051257 * abrégé * & JP 62 178 518 A (TOHO YAKUJIN KOGYO KK) 5 août 1987	1-10
A	US 5 137 730 A (A.B.DENNIS ET AL.) * revendications * * exemples *	1-10
A	WD 87 06130 A (LABORATOIRES DELAGRANGE) * revendications * * page 2, ligne 15 * * page 3, ligne 5 *	1-10
A,D	FR 2 415 099 A (SOCIETE D'ETUDES SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIELLES DE L'ILE DE-FRANCE,FR) * le document en entier *	1-10
A	EP 0 147 244 A (SOCIETE D'ETUDES SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIELLES DE L'ILE DE FRANCE,FR) * le document en entier *	1-10
A	EP 0 145 558 A (ETHYPHARM) * le document en entier *	1-10
-/--		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
6 janvier 1998		Scarponi, U
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'ensemble d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non écrite P : document interne</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheN° d'enregistrement
nationalFA 541546
FR 9704803

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 125, no. 6, 5 août 1996 Columbus, Ohio, US; abstract no. 67485, XP002051256 * abrégé * & N. KOHRI ET AL.: "IMPROVING THE ORAL BIOAVAILABILITY OF SULPIRIDE BY A GASTRIC-RETAINED FORM IN RABBITS" J. PHARM. PHARMACOL., vol. 48, no. 4, - 1996 pages 371-374, -----	1-10
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (INCL. 8)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
6 janvier 1998		Scarponi, U
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document interne</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		